

# ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕОРИИ ИГР

*«Что наша жизнь? Игра!»*

*М.И. Чайковский*

*Лучинин А.С., к.м.н.,* Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», 610027, г. Киров, Россия, e-mail: [glivec@mail.ru](mailto:glivec@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5016-210X>

*Стругов В.В.,* Институт онкологии и гематологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия, e-mail: [recbcd@ya.ru](mailto:recbcd@ya.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1059-3762>

*Автор для корреспонденции: Лучинин Александр Сергеевич*

УДК 616.411–006

Лучинин А.С.<sup>1</sup>, Стругов В.В.<sup>2</sup> **Оптимизация терапии хронического лимфолейкоза с использованием теории игр**

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», г. Киров, Россия

<sup>2</sup>Институт онкологии и гематологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия

**Аннотация:** Современная стратегия лечения хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) базируется на стратификации больных на группы генетического риска с использованием таких предикторов, как del(17p), мутация гена TP53 и мутационный статус генов варибельного региона иммуноглобулинов. Наличие неблагоприятных предикторов является основанием для назначения новых таргетных препаратов, таких как ибрутиниб, вместо стандартной иммунохимиотерапии. В то же время, полное генетическое тестирование не всегда возможно на этапе выбора первой линии терапии для всех пациентов, а эффект от того или иного лечения всегда имеет вероятностный характер. Решение о лечении в условиях неопределенности оптимальной стратегии, различного генетического риска и ответа на терапию можно описать с помощью методов теории игр. В представленной работе описана модель взаимодействия природы (заболевания) и человека (врача) на протяжении лечебного процесса, в рамках которой рассмотрено несколько различных сценариев терапии. Целью исследования являлся поиск и доказательство оптимальной стратегии лечения, которая бы обеспечила максимально вероятную пятилетнюю беспрогрессивную выживаемость (БПВ) больного ХЛЛ. В качестве критерия оптимального решения использовали критерий Байеса-Лапласа. Доказано, что стратегия стратифицированного подхода к первой линии терапии больных ХЛЛ в зависимости от генетических предикторов более выигрышна («выигрыш» 71%) по сравнению с назначением всем пациентам иммунохимиотерапии схемами флюдарабин + циклофосфан + ритуксимаб («выигрыш» 45%) и бендамустин + ритуксимаб («выигрыш» 32%). Однако оптимальной стратегией лечения больных ХЛЛ в условиях недостатка информации о генетических рисках пациента является терапия ибрутинибом для всех без исключения пациентов («выигрыш» 73%). Описанный подход к анализу и оптимизации терапии ХЛЛ может использоваться в качестве метода формализации лечебных стратегий онкогематологических заболеваний и применяться в автоматизированных системах поддержки принятия врачебных решений.

**Ключевые слова:** хронический лимфолейкоз, теория игр, ибрутиниб.

Vladimir V. Strugov<sup>1</sup> and Alexander S. Luchinin<sup>2</sup> **Optimization of chronic lymphocytic leukemia treatment using game theory**

<sup>1</sup>Federal State Budget Institution of Science Kirov Scientific Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of Federal Medical Biological Agency, Kirov, Russian Federation, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5016-210X>

<sup>2</sup>Institute of oncology and hematology, Federal State Budgetary Institution “Almazov National Medical Research Centre” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1059-3762>

**Abstract:** The current strategy of chronic lymphocytic leukemia (CLL) treatment is based on genetic risk factors such as del(17p), TP53 mutations and/or unmutated variant of IGHV genes. Guidelines recommend the usage of targeted drugs, e.g. ibrutinib, in the first line for patients with unfavorable risk factors due to dismal results of other treatment options. Unfortunately, in real-life treatment decisions are often made without full knowledge of genetic risk factors in the treated patient. Our aim was to find the optimal therapeutic strategy for such patients, that is, those providing the best 5-year progression-free survival (PFS). Using a relatively simple game theory-based approach we here show, that currently, the used strategy is more advantageous (success rate 71%) compared to administration of immunochemotherapy to all patients (success rate with fludarabine + cyclophosphamide + rituximab - 45%, bendamustine + rituximab - 32%). However, the optimal strategy for CLL treatment in the conditions of unknown genetic risks is the administration of ibrutinib to all patients (success rate 73%). Our simple method can be used for optimization of treatment strategy of any oncologic disease and can be integrated into relevant clinical decision support systems.

**Key words:** chronic lymphocytic leukemia, game theory, ibrutinib

## **Введение**

Общеизвестно, что в реальной клинической практике врачи часто оказываются в ситуации, когда приходится принимать решения, не обладая достаточным объемом информации о пациенте или при ее отсутствии, в частности – по причине ограниченных диагностических возможностей медицинских центров. Причинно-следственные связи между симптомами и окончательными диагнозами не всегда очевидны; существует частичная неопределенность, которая придает медицинским решениям вероятностный характер и может являться причиной врачебных ошибок. Именно поэтому в современной клинической медицине необходимо применение адекватных математических методов и моделей, использование которых позволит проводить анализ и оценку различных диагностических и лечебных показателей, принимать обоснованные решения в ходе терапии, и тем самым минимизировать ошибки на всех этапах лечебно-диагностического процесса.

Учитывая изложенное, представляется перспективным использование методов теории игр – раздела математики, ориентированного на построение формальных моделей принятия оптимальных решений в условиях конфликта. Разработанная Джоном фон Нейманом, Оскаром Моргенштерном и Нобелевским лауреатом в области экономики Джоном Форбсом Нэшем теория игр описывает рациональные стратегии принятия решений участниками игры, их последствия и динамические взаимодействия между ними [1]. Теория игр широко применяется в различных сферах нашей жизни, ее методы неоднократно использовались в медицине, например при изучении антибиотикорезистентности, канцерогенеза, диагностики лейкозов, при лечении рака [2, 3, 4, 5]. В клинической медицине теория игр предполагает создание модели взаимодействия человека (врача) и природы (заболевания). «Игра» человека с природой отражает конфликтную ситуацию, возникающую при столкновении интересов «игроков».

В настоящее время эволюция стратегии терапии хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) характеризуется ежегодным уменьшением случаев назначения химиотерапии благодаря применению новых, таргетных молекул. Концепция

свободного от химиотерапии лечения становится все более доминирующей. Изменение терапевтической парадигмы базируется на результатах проведенных международных многоцентровых клинических исследований и на прогностических критериях, в качестве которых выступают генетические предикторы, такие как del(17p), мутации гена TP53 (мутTP53), а также мутационный статус генов вариабельного региона иммуноглобулинов (IGHV) [6].

Современный алгоритм принятия решения о выборе первой линии терапии ХЛЛ базируется на результатах генетических анализов (**рис. 1**). В данном алгоритме выделяются два критических момента, когда врач принимает решение о лечении пациента. Первый - заключается в выборе между иммунохимиотерапией и препаратом ибрутиниб с учетом результатов генетических тестов. Второй - возникает в случае назначения иммунохимиотерапии и включает в себя выбор конкретной схемы лечения, на что могут влиять такие факторы, как возраст пациента, его общее состояние, коморбидность и профиль токсичности лекарственных препаратов [7].

В свете теории игр при возникновении у человека ХЛЛ действия природы наносят ему ущерб путем прогрессирования злокачественного процесса, который без лечения приводит к осложнениям и гибели пациента. Действия врача направлены на противодействие развитию болезни и продление жизни больного. Задача каждого из участников конфликта «выиграть» - достигнуть своей цели. Конечно, следует оговориться, что это не игра в прямом смысле этого слова и решения (ходы) в данной ситуации принимаются только врачом в одностороннем порядке с целью выбора лечения. Патогенез ХЛЛ зависит от биологических свойств опухоли, что обуславливает ее чувствительность или рефрактерность к выбранной терапии. Такая модель взаимодействия врача и заболевания в виде реального пациента с ХЛЛ может быть описана методами теории игр, а значит - формализована для принятия конкретных врачебных решений. В случае с лечением ХЛЛ «игра» проводится в условиях частичной неопределенности. Например, если генетические предикторы ответа на терапию известны, так как врач сделал генетический анализ своему пациенту и знает его результат перед выбором метода

лечения, эффективность выбранного метода все равно будет иметь вероятностный характер. В том случае, если биологические свойства опухоли изначально неизвестны или изучены частично, тогда «игра» с природой происходит в рамках еще большей неопределенности. Другими словами, существует некая вероятностная мера, в соответствии с которой нужный терапевтический результат будет достигнут или нет. При этом врач, принимающий решение, имеет определенную информацию о вероятностях исхода терапии пациента, в частности, на основании данных клинических исследований, однако только математический расчет вероятностных мер факторов, влияющих на исход заболевания, позволит выбрать оптимальную стратегию лечения.

### **Цель исследования**

Предложить математическое обоснование выбора первой линии терапии больных ХЛЛ и определить оптимальную стратегию лечения в условиях дефицита диагностической информации о пациенте.

### **Методы**

Выбор оптимальной стратегии базировался на методах теории вероятностей. В качестве критерия оптимального решения использовали критерий Байеса-Лапласа (также известный как EMV-критерий). Данный критерий исключает условия полной неопределенности – его использование предполагает, что возможным состояниям пациента можно приписать определенную вероятность их наступления и, определив математическое ожидание выигрыша для каждого решения, выбрать то, которое обеспечит наилучший результат:

$$Z_{BL} = \frac{\max}{i} \sum_{j=1}^n e_{ij} * q_j,$$

где  $q_j$  – вероятность выявления неблагоприятного генетического предиктора  $j$ ;  $e_{ij}$  – вероятность «выигрыша» (достижение благоприятного исхода течения заболевания) в зависимости от генетического предиктора  $j$  с использованием метода лечения  $i$ . Под «выигрышем» понимали вероятность достижения пациентом беспрогрессивной выживаемости (БПВ) продолжительностью как минимум 5 лет. Достижение данной цели необходимо врачу и его пациенту. В качестве

генетических предикторов (j) ответа на лечение использовали del(17p), мутации гена TP53 и мутационный статусIGHV. Так как мутации гена TP53 без del(17p) встречаются редко (в 4-5% случаев), а прогноз эффективности лечения при наличии любого из этих предикторов одинаковый, оба фактора объединили в один del(17p)/мутTP53. Вариант лечения хлорамбуцил + ритуксимаб исключили для упрощения модели как наименее применяемый и эффективный. Итоговая «игровая» модель представлена на **рисунке 2**. Согласно представленной модели, у врача имеются 3 варианта лечения больного ХЛЛ: 1) назначение препарата ибрутиниб, 2) назначение схемы иммунохимиотерапии FCR, 3) назначение схемы иммунохимиотерапии BR.

### **Результаты**

По правилам существующей стратегии лечения больных с ХЛЛ выявление любого из неблагоприятных генетических предикторов ведет к выбору терапии препаратом ибрутиниб, отсутствие всех неблагоприятных предикторов – к терапии по схемам FCR или BR. Такая стратегия лечения является оптимальной тогда и только тогда, когда вероятность «выигрыша» (продолжительность БПВ  $\geq 5$  лет) будет максимальной при соблюдении названных выше правил. Так как вероятность пятилетней БПВ на различной терапии в условиях наличия или отсутствия неблагоприятных генетических предикторов является известной величиной, описанной в проведенных ранее клинических исследованиях, можно выделить 12 различных сценариев действий врача и записать их в матрицу «выигрышей» (матрицу вероятностей пятилетней БПВ) (**таблица 1**). Следует иметь в виду, что у одного и того же пациента одновременно может быть сочетание разных предикторов ответа на терапию, как неблагоприятных, так и благоприятных. Согласно проведенным исследованиям, del(17p)/мутTP53 является наиболее значимым неблагоприятным предиктором эффективности лечения и фактором прогноза течения ХЛЛ. В связи с этим вероятность БПВ на любой терапии у пациентов с мутированным вариантом IGHV генов (IGHV mutated) следует считать истинной только в условиях отсутствия del(17p)/мутTP53. В то же время при наличии del(17p)/мутTP53 прогностическим значением мутационного статуса

IGHV можно пренебречь, а прогноз следует оценивать по максимально неблагоприятному сценарию.

Рассмотрим первый вариант стратегии лечения, когда пациенту проведено все необходимое генетическое обследование и врач точно (с вероятностью = 1) знает о наличии или отсутствии предикторов неблагоприятного течения заболевания. Тогда при наличии  $\text{del}(17p)/\text{мутTP53}$  или отсутствии мутаций в генах IGHV (немутированный вариант IGHV) оптимальной стратегией лечения будет терапия ибрутинибом, что обеспечит максимальную вероятность пятилетней БПВ по сравнению с иммунохимиотерапией согласно матрице вероятностей (**таблица 1**). При втором варианте врач не знает результаты генетического обследования больного ХЛЛ, например, по причине того, что данные анализы не проводятся в его медицинском центре, следовательно всем пациентам в качестве первой линии назначается терапия FCR или BR. Тогда вероятность «выигрыша» будет зависеть от того, с какой вероятностью у пациента может присутствовать тот или иной неблагоприятный предиктор. Согласно данным литературы, частота встречаемости немутированного варианта IGHV-генов в популяции больных с активным ХЛЛ составляет 0,6, а  $\text{del}(17p)/\text{мутTP53}$  – 0,1 [10, 11]. Таким образом, вероятность сочетания у одного пациента немутированного варианта IGHV-генов и  $\text{del}(17p)/\text{мутTP53}$  равняется произведению этих двух независимых событий:  $0,6 \cdot 0,1 = 0,06$  (6%). Вероятность наличия у пациента или немутированного варианта IGHV-генов, или  $\text{del}(17p)/\text{мутTP53}$  равняется  $0,6 + 0,1 - 0,06 = 0,64$ . Следовательно, если считать, что стратегия лечения на основе обязательного генетического тестирования является оптимальной, то при 100% выборе иммунохимиотерапии в качестве первой линии врач будет ошибаться с частотой 64%, то есть выбирать неоптимальную стратегию лечения.

Докажем, какая из стратегий лечения является оптимальной. Для оценки вероятности «выигрыша» при лечении в условиях неопределенности построим другую матрицу вероятностей и воспользуемся критерием Байеса-Лапласа (**таблица 2**). Согласно построенной матрице вероятностей и принимая во внимание тот факт, что наличие  $\text{del}(17p)/\text{мутTP53}$  нивелирует прогностическое значение



мутационного статуса IGHV-генов при назначении пациенту в качестве первой линии терапии схемы FCR, мы получим три сценария развития (**таблица 3**). Таким образом, «выигрыш» у случайно взятого пациента с ХЛЛ с неизвестным генетическим статусом заболевания при использовании в качестве первой линии терапии схемы FCR составит 45,1%.

При назначении пациенту в качестве первой линии терапии схемы BR мы также получим три сценария развития (**таблица 4**). «Выигрыш» у случайно взятого пациента с ХЛЛ с неизвестным генетическим статусом заболевания при использовании в качестве первой линии терапии схемы BR составит только 31,5%. Интересно, что прогнозируемые таким способом результаты лечения больных ХЛЛ по схемам FCR и BR не сильно отличаются от значений БПВ, полученных в ходе рандомизированного клинического исследования CLL10 [7].

Варианты исходов при стратегии назначения всем пациентам препарата ибрутиниб в условиях неопределенности их генетического статуса представлены в **таблице 5**. «Выигрыш» у случайно взятого пациента с ХЛЛ с неизвестным генетическим статусом заболевания при использовании в качестве первой линии терапии препарата ибрутиниб составит 72,8%.

В условиях определенности, когда генетический статус пациента известен, врач действует по сценарию, описанному современными клиническими рекомендациями. Он рекомендует назначение ибрутиниба при наличии del(17p)/мутTP53 или немутированным вариантом IGHV-генов и схему FCR (при отсутствии противопоказаний) – при IGHV-мутированном варианте и отрицательном генетическом тесте на del(17p)/мутTP53 (**таблица 6**). Согласно такой стратегии, вероятность пятилетней БПВ у пациента с ХЛЛ с IGHV mutated и отсутствием мутации del(17p)/мутTP53 при первой линии терапии FCR составит 70%, при наличии IGHV unmutated и отсутствии del17p/TP53 и лечении ибрутинибом – 67%, а при del(17p)/мутTP53 и лечении ибрутинибом – 75%. Средняя вероятность «выигрыша» - 71%.

## **Заключение**

Существующая на сегодняшний день стратегия стратифицированного подхода к выбору первой линии терапии больных ХЛЛ в зависимости от генетических предикторов более выигрышна (вероятность «выигрыша» 71%) по сравнению с назначением всем пациентам иммунохимиотерапии схемами FCR (вероятность «выигрыша» 45%) и BR (вероятность «выигрыша» 32%). Однако оптимальной стратегией лечения больных ХЛЛ в условиях недостатка информации о генетических рисках пациента является терапия ибрутинибом для всех без исключения пациентов (вероятность «выигрыша» 73%).

В то же время, с экономической точки зрения, лечение ибрутинибом всех без исключения пациентов в первой линии менее выгодно, чем генетическое тестирование на этапе определения первичной стратегии терапии.

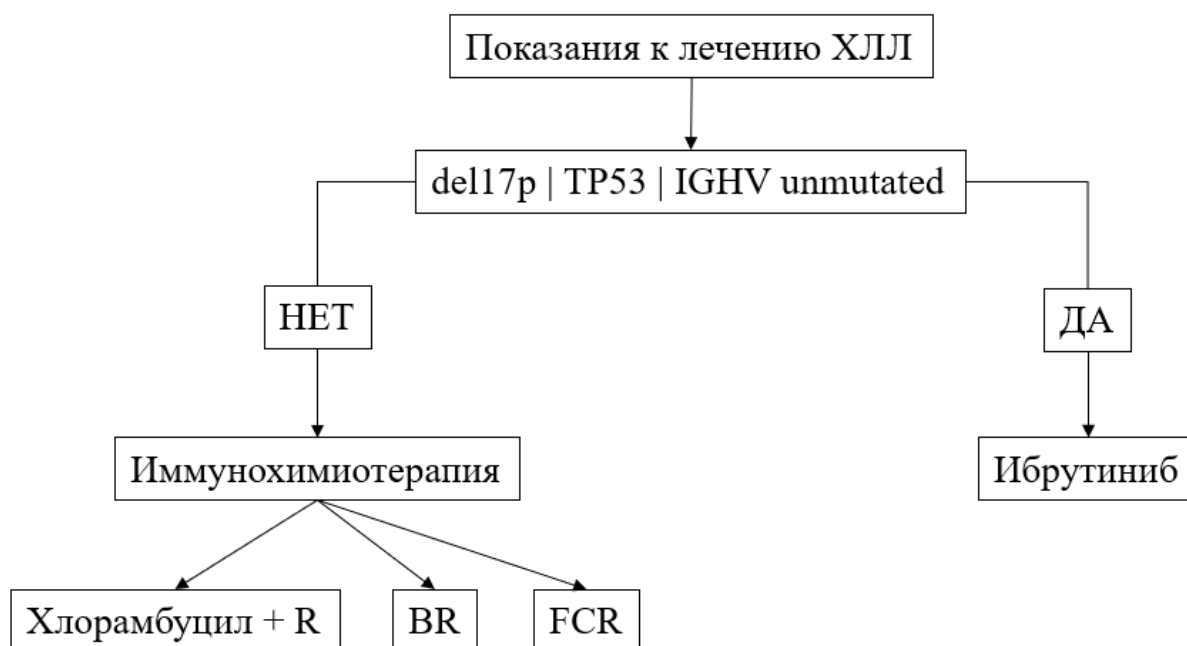
Описанный подход к анализу и оптимизации терапии ХЛЛ может использоваться в качестве метода формализации лечебных стратегий любых онкогематологических заболеваний и применяться в автоматизированных системах поддержки принятия врачебных решений.

Таким образом, использование в практической медицине методов теории игр позволяет минимизировать риск врачебных ошибок при выборе стратегии лечения пациентов и коррекции терапии.

## **Список источников / References**

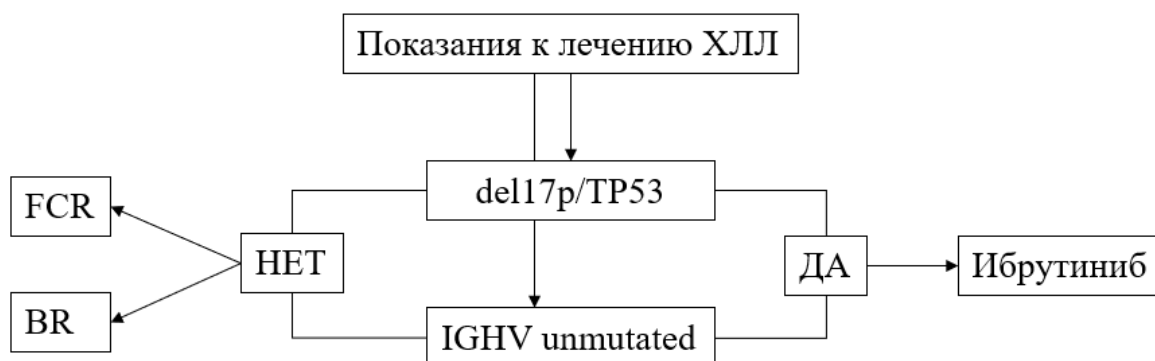
1. Osborne MJ. An introduction to game theory. Oxford University Press. 2002
2. Conlin PL, Chandler JR, Kerr B. Games of life and death: antibiotic resistance and production through the lens of evolutionary game theory. *Curr Opin Microbiol.* 2014; 21: 35-44. DOI: 10.1016/j.mib.2014.09. PMID: 25271120
3. Gatenby RA, Vincent TL. An evolutionary model of carcinogenesis. *Cancer Res.* 2003; 63(19): 6212-6220. PMID: 14559806
4. Torkaman A, Charkari NM, Aghaeipour M. An approach for leukemia classification based on cooperative game theory. *Anal Cell Pathol (Amst).* 2011; 34(5): 235-246. DOI: 10.3233/ACP-2011-0016. PMID: 21988887
5. Stanková K, Brown JS, Dalton WS, Gatenby RA. Optimizing Cancer Treatment Using Game Theory: A Review. *JAMA Oncol.* 2019; 5(1): 96-103. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.3395. PMID: 30098166
6. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2019 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol.* 2019; 94(11): 1266-1287. DOI: 10.1002/ajh.25595. PMID: 31364186
7. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, Busch R et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(7): 928-942. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30051-1. PMID: 27216274
8. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W et al. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. *N Engl J Med.* 2018; 379(26): 2517-2528. DOI: 10.1056/NEJMoa1812836. PMID: 30501481
9. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood.* 2016; 127(2): 208-215. DOI: 10.1182/blood-2015-06-651125. PMID: 26486789

10. Zenz T, Gribben JG, Hallek M, Döhner H et al. Risk categories and refractory CLL in the era of chemoimmunotherapy. *Blood*. 2012; 119(18): 4101-4107. DOI: 10.1182/blood-2011-11-312421. PMID: 22394601
11. Jennifer Crombie, Matthew S. Davids et al. IGHV Mutational Status Testing in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Am J Hematol*. 2017; 92(12): 1393–1397. DOI: 10.1002/ajh.24808. PMID: 28589701



R – Ритуксимаб, BR – Бендамустин + Ритуксимаб, FCR – Флударабин + Циклофосфамид + Ритуксимаб, del(17p) – делеция короткого плеча 17 хромосомы, TP53 – мутации гена TP53, IGHV unmutated – немутированный вариант генов вариабельного региона тяжелой цепи иммуноглобулинов.

**Рис. 1. Упрощенная стратегия первой линии терапии больных ХЛЛ**



R – Ритуксимаб, BR – Бендамустин + Ритуксимаб, FCR – Флударабин + Циклофосфамид + Ритуксимаб, del(17p) – делеция короткого плеча 17 хромосомы, TP53 – мутации гена TP53, IGHV unmutated – немутированный вариант генов вариабельного региона тяжелой цепи иммуноглобулинов.

**Рис. 2. Модель первой линии терапии больных ХЛЛ**

**Табл. 1. Матрица вероятностей пятилетней БПВ больных ХЛЛ при различной терапии**

Схема лечения	IGHV unmutated	IGHV mutated	del(17p)/мутTP53 +	del(17p)/мутTP53 -
Ибрутиниб [8]	0,67	0,81	0,75	0,7
FCR [9]	0,35	0,7	0,1	0,7
BR [8]	0,25	0,5	0	0,5

**Табл. 2. Матрица вероятностей пятилетней БПВ больных ХЛЛ при различной терапии в условиях неопределенности генетического статуса**

Предикторы:	IGHV unmutated	IGHV mutated	del(17p)/мутTP53 +	del(17p)/мутTP53 -
Вероятность предиктора [9, 10]	0,6	0,4 (1-0,6)	0,1	0,9 (1-0,1)
Схема лечения	Пятилетняя БПВ			
Ибрутиниб	0,67	0,81	0,75	0,7
FCR	0,35	0,7	0,1	0,7
BR	0,25	0,5	0	0,5

**Табл. 3. Матрица вероятностей пятилетней БПВ больного ХЛЛ при терапии FCR в условиях неопределенности генетического статуса**

Сценарий:	IGHV mutated, del(17p)/мутTP53 -	IGHV unmutated, del(17p)/мутTP53 -	del(17p)/мутTP53 +
Вероятность сценария:	$0,4 \cdot 0,9 = 0,36$	$0,6 \cdot 0,9 = 0,54$	0,1
Вероятность БПВ при терапии FCR	0,7	0,35	0,1
Вероятность «выигрыша» согласно сценарию	$0,7 \cdot 0,36 = 0,252$	$0,35 \cdot 0,54 = 0,189$	$0,1 \cdot 0,1 = 0,01$
Общая вероятность «выигрыша»	$0,252 + 0,189 + 0,01 = 0,51$ (45,1%)		

**Табл. 4. Матрица вероятностей пятилетней БПВ больного ХЛЛ при терапии BR в условиях неопределенности генетического статуса**

Сценарий:	IGHV mutated, del(17p)/мутTP53 -	IGHV unmutated, del(17p)/мутTP53 -	del(17p)/мутTP53 +
Вероятность сценария:	$0,4 \cdot 0,9 = 0,36$	$0,6 \cdot 0,9 = 0,54$	0,1
Вероятность БПВ при терапии BR	0,5	0,25	0
Вероятность «выигрыша»	$0,5 \cdot 0,36 = 0,18$	$0,25 \cdot 0,54 = 0,135$	$0 \cdot 0,1 = 0$

согласно сценарию			
Общая вероятность «выигрыша»	$0,18+0,135+0=0,315$ (31,5%)		

**Табл. 5. Матрица вероятностей пятилетней БПВ больного ХЛЛ при терапии ибрутинибом в условиях неопределенности генетического статуса**

Сценарий:	IGHV mutated, del(17p)/мутTP53 -	IGHV unmutated, del(17p)/мутTP53 -	del(17p)/мутTP53 +
Вероятность сценария:	$0,4*0,9=0,36$	$0,6*0,9=0,54$	0,1
Вероятность БПВ при терапии ибрутинибом	0,81	0,67	0,75
Вероятность «выигрыша» согласно сценарию	$0,81*0,36=0,2916$	$0,67*0,54=0,3618$	$0,75*0,1=0,075$
Общая вероятность «выигрыша»	$0,2916+0,3618+0,075=0,7284$ (72,8%)		



**Табл. 6. Матрица вероятностей пятилетней БПВ больного ХЛЛ при терапии ибрутинибом или FCR в условиях определенности генетического статуса**

Сценарий:	IGHV mutated и del17p/TP53 -	IGHV unmutated и del17p/TP53 -	del17p/TP53 +
Вероятность сценария:	1	1	1
Вероятность БПВ при терапии ибрутинибом	Препарат не назначаем	0,67	0,75
Вероятность БПВ при терапии FCR	0,7	Иммунохимиотерапию не назначаем	Иммунохимиотерапию не назначаем
Вероятность «выигрыша» согласно сценарию	0,7	0,67	0,75